

G. J. Diamantopoulos

1962

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. H. Leicher

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE VERWENDUNG
VON STRAHLENSCHUTZSUBSTANZEN
BEI DER ZYTOSTATISCHEN TUMORBEHANDLUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
GEORG J. DIAMANTOPOULOS
aus Athen/Griechenland



1961

Dekan: Prof. Dr. H. Bredt
Referent: Dozent Dr. E. Haas
Correferent: Prof. Dr. H. Leicher
Tag der mündl. Prüfung: 13. November 1962



MEINEM VEREHRTEN VATER

IN STETER DANKBARKEIT

GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0017

INHALTSÜBERSICHT

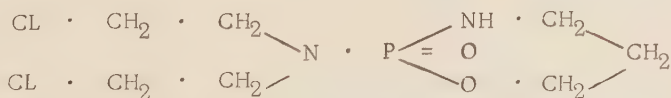
- A. Einleitung und Problemstellung
- B. Bisherige Erfahrungen mit Strahlenschutzsubstanzen bei der Chemotherapie maligner Tumoren
- C. Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Cysteamin auf die Toxizität von Endoxan
- D. Zusammenfassung
- E. Literatur

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Zu den bewährten chirurgischen und radiologischen Maßnahmen bei der Behandlung maligner Tumoren sind in den letzten Jahren Gruppen von chemischen Substanzen getreten, die im Tierversuch das Wachstum eines Tumors hemmen, ihn vernichten oder sein Angehen bei der Transplantation verhindern. Für diese Stoffe hat sich der von Heilmeyer geprägte Begriff Zytostatika eingebürgert.

Aus der Gruppe zytostatisch wirksamer Substanzen ragen die sogenannten Radiomimetika als die experimentell und klinisch interessantesten heraus. Man versteht darunter Stoffe, nach deren Anwendung an Organen und Geweben Veränderungen auftreten, die sich von denen eines Strahlenschadens kaum unterscheiden lassen. Beiden sind Grundzüge biologischer Reaktionen gemeinsam, die in der kanzerotoxischen, mutagenen und vor allem in der hemmenden Proliferationswirkung liegen (Becker und Haas).

Da die von Kollé aufgestellten Grundtypen radiomimetischer Substanzen, nämlich Schwefel-Lost, Stickstoff-Lost, Epoxyde, Äthylenimine und Methansulfonsäureester ihre biologische Wirkung unter Anlagerung einer Alkylgruppe an ein Molekül oder Atom entfalten ("Alkylierung"), wird unter alkylierenden und radiomimetischen Substanzen die gleiche Gruppe chemischer Stoffe zusammengefaßt. Für die Klinik haben bisher die Äthyleminverbindungen und die Stickstoff-Lost-Derivate die relativ größte Bedeutung erlangt. Der geringe chemotherapeutische Index von N-Lost, der zur Erzielung eines tumorhemmenden Effektes hohe Dosierungen notwendig macht, führte zu Bestrebungen, durch geringe Änderungen der chemischen Struktur verträglichere und damit wirksamere Substanzen zu entwickeln. Eine derartige Abwandlung des Stickstoff-Lost-Moleküls liegt in dem von Arnold, Brock und Bourseaux entwickelten zyklischen N-Lost-Phosphamidester Endoxan vor.



N, N-Bis-(β-chloräthyl)-N, O-propylen-phosphorsäureesterdiamid.

Die besondere Bedeutung dieses Zytostatikums für die Klinik liegt darin begründet, daß das Endoxan vorwiegend im Tumor seine Wirksamkeit entfaltet. Die vergleichsweise größere Selektivität bedingt eine größere therapeutische

Breite dieses Präparates und ist Ausdruck des im Endoxan weitgehend verwirklichten Prinzips "Transportform - Wirkform".

In dem Bestreben, chemische Verbindungen zu finden, die bei guter therapeutischer Wirkung möglichst wenig giftig für den Organismus sind, hatten Druckrey und Raabe bereits 1952 dieses Prinzip für die Therapie vorgeschlagen. Danach wird die wirksame Substanz in einer zunächst wirkungslosen, aber gut resorbierbaren "Transportform" appliziert, aus der erst im Organismus, und zwar bevorzugt in der Tumorzelle, die eigentliche "Wirkform" in Freiheit gesetzt wird. Bei der Behandlung des Prostatakarzinoms wurde dieses Prinzip im Stilböstrol-Diphosphat erstmals praktisch angewendet.

Durch eingehende chemische und pharmakologische Untersuchungen konnte Brock nachweisen, daß das Prinzip "Transportform-Wirkform" mit der Synthese von Endoxan weitgehend erreicht wurde. Er fand nämlich, daß diese Substanz auf verschiedene Impftumore eine deutliche wachstumshemmende Wirkung ausübt, während sie unter in vitro-Bedingungen nahezu effeklos blieb. Hierdurch erklärt sich die auch von klinischer Seite bestätigte herabgesetzte allgemeine Toxizität und die im Vergleich mit anderen zytostatischen Substanzen deutlich verringerte leukotoxische Wirkung. Rechnerischen Ausdruck findet diese Zunahme der Selektivität der kanzerotoxischen Wirkung von Endoxan in der Gegenüberstellung der DI 5 zur DC 95, d.h. dem sogenannten chemotherapeutischen Index (vgl. Abb.1).

Yoshida- Ascites- Sarkom

Substanz	Zahl der Applikationen	DC 50 (mg/kg)	DL 50 (mg/kg)	Thesap. Index
				$\frac{DL\ 5}{DC\ 95}$
Endoxan	1	4,5	160,0	8,5
N-Oxyd-Lost	1	5,4	50,0	2,2
TSPA	1	2,8	9,4	0,64
E 39 (BAYER)	1	2,35	7,8	1,2

Abb. 1 Maßzahlen der curativen und letalen Wirkung von Endoxan, N-Oxyd-Lost, TSPA und E 39-Bayer bei i. v. - Applikation am YOSHIDA- Ascites-Sarkom der Ratte (D = Gesamtdosis). (Aus N. Brock: Méd. et Hyg. 17: 480 / 1959).

Über die klinische Brauchbarkeit von Endoxan wurde bereits von Autoren der

verschiedenen Fachdisziplinen berichtet. (Baumann, Brichta u. M., Eckhardt u. M., Gross u. M., Lemke u. M., Obrecht, Ravi u. M., Saitmacher, Schwenkenbecher). Von hals-nasen-ohrenärztlicher Seite hat Haas auf die Zweckmäßigkeit einer chemotherapeutischen Rezidivprophylaxe mit Endoxan bei Malignomoperationen wiederholt hingewiesen und zusammen mit W. Becker einen umfassenden Überblick über den derzeitigen Stand der Chemotherapie maligner Tumoren gegeben. Danach ist die zytostatische Behandlung maligner Geschwülste im Hals-Nasen-Ohrenbereich als Ergänzung zur Operation und Strahlenbehandlung indiziert. Darüber hinaus aber ist nach den Erfahrungen der Autoren auch bei inkurablen Geschwülsten, die für eine operative und radiologische Therapie nicht mehr geeignet sind, ein alleiniger zytostatischer Behandlungsversuch als ultima ratio berechtigt. Bei Tumoren der Sarkomreihe von entsprechender Ausdehnung kann sogar mit einer deutlichen Erfolgschance gerechnet werden.

Die Chemotherapie maligner Tumoren geht vielfach mit einer toxischen Schädigung auch anderer Organe und Gewebe, speziell des Knochenmarks, einher. In dem dann unvermeidbaren Auftreten von Leukopenie, Thrombopenie und Hämorrhagien liegt oft der begrenzende Faktor zytostatischer Behandlung. Auch die Anwendung von Endoxan ist - trotz der schon erwähnten relativen Selektivität dieser Substanz - mit einer gewissen leukotoxischen Nebenwirkung belastet. So stellten Becker und Haas bei 7 von 85 mit Endoxan behandelten Patienten einen Leukozytenabfall auf 2.000 und weniger Zellen fest. Diese Leukozytendepression kann in Verbindung mit anderen Nebenerscheinungen, wie stärkere Übelkeit und Erbrechen, den Kliniker zu einer Dosisreduktion, zur Behandlungsunterbrechung oder gar zum Absetzen des Zytostatikums zwingen.

Es wäre daher als Fernziel erstrebenswert, solche Zytostatika zu entwickeln, bei denen bei erhaltener Tumorwirksamkeit eine allgemeintoxische Wirkung völlig fehlt. Aber auch einer Toxizitätsminderung der bisher experimentell und klinisch erprobten und bewährten zytostatischen Substanzen durch Applikation entsprechender "Gegengifte" wäre bereits ein Fortschritt. Allerdings dürfte eine derartige Toxizitätsminderung nicht mit der gleichzeitigen Herabsetzung des tumorhemmenden Effektes des Zytostatikums verknüpft sein.

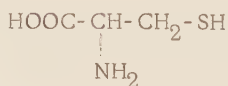
Nachfolgend sollen die Möglichkeiten einer Toxizitätsminderung durch Applikation sogenannter Strahlenschutzsubstanz besprochen werden. Eigene tierexperimentelle Untersuchungen schließlich dienen der Prüfung der Frage, inwieweit die bisher mitgeteilten diesbezüglichen Erfahrungen auf das Zytostatikum Endoxan anwendbar sind.

B. BISHERIGE TIEREXPERIMENTELLE ERFAHRUNGEN MIT STRAHLEN- SCHUTZSUBSTANZEN BEI DER CHEMOTHERAPIE MALIGNER TUMOREN

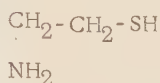
Bei den heute im Mittelpunkt des klinischen Interesses stehenden Zytostatika handelt es sich um Substanzen, nach deren Anwendung feingewebliche Veränderungen zu beobachten sind, wie sie in ähnlicher Form auch nach Applikation energiereicher Strahlen auftreten. Diese Tatsache hat der experimentell und klinisch wichtigsten Gruppe zytostatischer Substanzen die Bezeichnung Radiomimetika eingetragen. Für die Annahme, daß die Radiomimetika einen ähnlichen Angriffspunkt in der Tumorzelle besitzen, wie ionisierende Strahlen, spricht auch der von Schmermund u. M. für das N-Oxyd-Lost und der von Haas für das 1-Äthyleminino-2-oxybutan (3) erbrachte experimentelle Nachweis einer Erfolgssteigerung der Strahlenbehandlung im Sinne einer additiven Wirkung durch gleichzeitige Zytostatika-Applikation.

Die aus diesen Versuchen abzuleitende Übereinstimmung zwischen energiereichen Strahlen und Zytostatika im Hinblick auf den Mechanismus ihres tumorhemmenden Effektes legen es nahe, analog zur Strahlenbehandlung zusätzlich Stoffe zur Anwendung zu bringen, die die Empfindlichkeit des gesunden Gewebes gegenüber dem einwirkenden Agens herabsetzen. Die Applikation derartiger Strahlenschutzsubstanzen, die also eine Empfindlichkeitsdifferenz zwischen Tumor- und Normalzelle bewirken, verspricht eine strahlentherapeutische Erfolgssteigerung und hat sich zur Bekämpfung bzw. Vermeidung des Strahlensyndroms auch klinisch bereits bewährt.

Ein erfolgreicher Strahlenschutzeffekt setzt nach der derzeitig meist verbreiteten Ansicht, die allerdings nicht ganz unwidersprochen geblieben ist (vgl. Wolf und Braun), das Vorhandensein einer freien oder leicht verfügbaren Sulfhydryl (SH)-Gruppe voraus. Als bekannteste Vertreter dieser Stoffgruppe seien Cystein und Cysteamin (Merkaptoäthylamin) genannt.



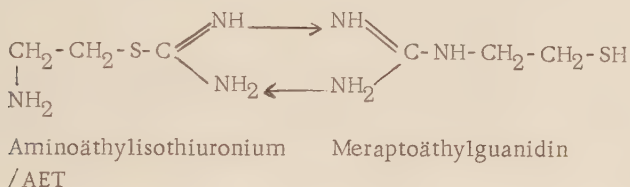
Cystein



Cysteamin

Aber auch die von Haas und Lorenz hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Strahlenempfindlichkeit des Yoshida-Sarkoms geprüfte Strahlenschutzsubstanz β -Aminoäthylisothiuroniumchlorid-hydrochlorid, bei der die Sulfhydrylgruppe des Cysteamins durch eine Isothiuronium-Gruppe ersetzt wurde, zählt nach Hagen und Blumenfeld zur Gruppe der Cystein-Cysteamin-Schutzkörper. Von den Autoren wurde nämlich darauf hingewiesen, daß die Aminoäthyliso-

thiuronium-Verbindung im physiologischen pH-Bereich zu Guanidyl-Cysteamin (Merkaptoäthylguanidin), das seinerseits über eine SH-Gruppe verfügt, umgelagert wird. Welche Rolle allerdings freie oder freisetzbare SH-Gruppen bei dem Zustandekommen des Strahlenschutzeffektes spielen, ist letztlich noch ungeklärt (Wolf und Braun).



Die bisher vorliegenden Publikationen über den Kombinationseffekt von Zytostatika und Strahlenschutzsubstanzen sind nach dem uns zugänglichen Schrifttum nicht sehr zahlreich.

1953 wurde von Peczenik festgestellt, daß durch Cysteamin der tumorhemmende Effekt von Stickstoff-Lost auf das Walker-Karzinom der Ratte verstärkt wird. Diese "Summationswirkung" wird allerdings von Therkelsen bezweifelt, der die verstärkte Tumorrückbildung bei der Kombinationsbehandlung mit einem allgemeinen Gewichtsverlust der Versuchstiere erklärt.

Einem vorläufigen Bericht von Therkelsen aus dem Jahre 1958 ist zu entnehmen, daß Cysteamin Mäuse vor einer sonst in 98,5% tödlichen Stickstoff-Lost-Dosis schützt, wenn es eine halbe Stunde vor der Injektion des Zytostatikums gegeben wurde. Der Schutz des Knochenmarks wird von dem Autor besonders hervorgehoben.

Im gleichen Jahre teilten Rallu u. M. ihre Versuche über den Einfluß von 2-Aminoäthylisothiuroniumbromid (AET) auf die Toxizität von Stickstofflost bei normalen und tumortragenden Mäusen mit. Die Autoren verabfolgten auf oralem, subcutanem oder intraperitonealem Wege die Strahlenschutzsubstanzen 15 bis 30 Minuten vor der i.p.-Injektion von Stickstoff-Lost. Als Stickstofflost-Dosis wählten sie die D1 50 und stellten durch Registrierung der Überlebensrate fest, daß die vorangehende AET-Applikation eine signifikante Toxizitätsminderung des Stickstoff-Lostes bewirkt. Gleichzeitig wurden durch das AET die bei alleiniger Stickstoff-Lost-Injektion zu beobachtenden charakteristischen Knochenmarksveränderungen vermindert. In einer zweiten Versuchsreihe prüften Rall u. M. den Kombinationseffekt von AET und Stickstoff-Lost bei Mäusen mit verschiedenen Impftumoren und fanden, daß

durch die Strahlenschutzsubstanz die tumorhemmende Wirkung des Zytostatikums nicht sichtlich beeinträchtigt wurde.

Die Schutzwirkung von β -Aminoäthylisothiuronium bei der Maus gegenüber Stickstofflost wurde kürzlich von Therkelsen bestätigt. 1959 teilte Therkelsen seine Versuchsergebnisse mit der kombinierten Cysteamin-N-Lost-Behandlung bei der Tumormaus ausführlich mit. Der Autor kommt u. a. zu folgenden interessanten Feststellungen:

1. Cysteamin hatte keinen therapeutischen Effekt auf den verwendeten Transplantationstumor, ein "lymphocytic neoplasm", welches aus einer 1954 entstandenen Spontangeschwulst subcutan kontinuierlich weitergezüchtet worden war.
2. Wird Cysteamin 4 bis 6 Stunden vor der Stickstoff-Lost-Injektion verabfolgt, so bleibt die durch das Stickstoff-Lost hervorgerufene Überlebenszeit der Versuchsmäuse unbeeinflusst.
3. Wird Cysteamin aber 15 bis 20 Minuten vor der Stickstoff-Lost-Injektion appliziert, so ist eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu den Kontrolltieren zu beobachten. Während die nur mit Stickstoff-Lost behandelten Mäuse 16,9 Tage überlebten, hatten die zusätzlich mit Cysteamin behandelten Tieren eine durchschnittliche Überlebensdauer von 31,5 Tagen.
4. Cysteamin hatte keinen Einfluß auf die tumorhemmende Wirkung von Stickstoff-Lost.

Aus der zuletzt angeführten Beobachtung folgte Therkelsen, daß die von Salerno und Friedell zur Erklärung der Cysteamin-Schutzwirkung gegenüber Röntgen-Strahlen und Stickstoff-Lost herangezogene Hypothese nicht haltbar sei. Salerno und Friedell hatten nämlich die Ansicht vertreten, daß der Schutzeffekt des Cysteamins gegenüber Stickstoff-Lost auf einer Inaktivierung des letzteren durch die SII-Gruppe des Cysteamins beruhe. Dann aber müßte nach der Meinung von Therkelsen auch der tumorhemmende Effekt des Stickstoff-Lostes durch das zusätzlich verabfolgte Cysteamin nachteilig beeinflusst werden, was nach seinen Untersuchungen aber nicht zutreffend ist.

Zur Erklärung der toxizitätsmindernden Wirkung des Cysteamins bei fehlender Herabsetzung des tumorhemmenden Effektes von Stickstoff-Lost wurde von Therkelsen die von Eldjarn und Nygaard gefundene ungleiche Ver-

teilung des Cysteamins im Organismus diskutiert. Auf diese Weise ließe sich erklären, daß z.B. das Knochenmark in größerem Maße gegenüber Stickstoff-Lost geschützt würde als der Tumor. Eine derartige differente Verteilung zwischen normalem und Tumorgewebe aber entspräche der bei der Strahlenbehandlung mit Strahlenschutzsubstanzen zu erzielenden Empfindlichkeitsdifferenz und käme einer echten Wirkungssteigerung gleich.

Allerdings befriedigt die Annahme einer bevorzugten Speicherung des Cysteamins im gesunden Gewebe, speziell im Knochenmark, auch nicht ganz, denn dann müßte durch Cysteamin-Applikation auch eine Schutzwirkung gegenüber der durch Stickstoff-Lost hervorgerufenen Leukopenie möglich sein, was aber nach den Untersuchungen von Weisberger u. M. sowie Preziosi u. M. nicht der Fall ist.

Ist aber die Annahme einer ungleichen Verteilung des Cysteamins im Organismus nicht überzeugend, so muß auch die von Eldjarn und Pihl vertretene Hypothese, nach der durch das Cysteamin vorübergehend lebenswichtige SH-Gruppen blockiert und so der Einwirkung des Stickstoff-Lostes entzogen werden, als unbefriedigend abgelehnt werden.

Wenn auch die Frage nach dem Mechanismus der Schutzwirkung von Strahlenschutzsubstanzen gegenüber Stickstoff-Lost augenblicklich nicht endgültig zu beantworten ist, so scheinen andererseits aber die vorliegenden Untersuchungen überzeugend und interessant genug, um zu prüfen, ob ein ähnlicher Schutzeffekt auch bei dem Zytostatikum Endoxan nachweisbar ist.

C. TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON CYSTEAMIN AUF DIE TOXIZITÄT VON ENDOXAN

Die Frage der Wirkung einer kombinierten Cysteamin-Endoxan-Behandlung wurde von Hastrup experimentell geprüft. Diese Untersuchungen sind erst nach Abschluß eigener Untersuchungen publiziert worden; sie sollen jedoch der Besprechung unserer Ergebnisse vorangestellt werden.

Hastrup impfte die Versuchstiere (Mäuse) mit etwa 1 Million Tumorzellen (Leukämie-Tumor-NJ, Adeno-Carcinom-PBH) und begann direkt am Tage nach der Überimpfung mit der Cysteamin-Endoxan-Behandlung. Die Behandlung wurde bis zum Tode der Versuchstiere durchgeführt. Während die unbehandelten Tiere am Tumor starben und auch durch tägliche Endoxan-

Applikation von 120 mg/kg die Überlebenszeit nicht zu verbessern war, konnte durch eine jeweils der Endoxan-Injektion 10 - 15 Minuten vorangehende Applikation von 120 mg/kg Cysteamin die Überlebenszeit auf 25 Tage erhöht werden. Wie die Sektion der Versuchstiere ergab, war sowohl bei den nur mit Endoxan als auch bei den mit Endoxan-Cysteamin behandelten Tieren der Tumor durch die jeweilige Behandlung zum Verschwinden gebracht worden. Aus der verlängerten Überlebenszeit der zusätzlich mit Cysteamin behandelten Mäuse im Vergleich zu den nur mit Endoxan behandelten Tieren kann auf eine toxizitätsmindernde Wirkung von Cysteamin auf Endoxan geschlossen werden. Der cytostatische Effekt von Endoxan wurde in den Versuchen von Hastrup durch die gleichzeitige Cysteamin-Applikation nicht beeinträchtigt.

Material und Methode

Unsere Versuchsergebnisse resultieren aus 80 männlichen und weiblichen 90-100 g schweren Wistax-Ratten (vom Händler). Die Tiere wurden unter konstanten Lebensbedingungen gehalten und mit "Altromin R"-Futter ernährt. Die Beobachtungsdauer betrug jeweils 28 Tage.

Da zur Erzielung eines Strahlenschutzeffektes erfahrungsgemäß Dosierungen gewählt werden müssen, die an der Grenze der Toxizität liegen, haben wir zunächst die Toxizität von Cysteamin geprüft.

Je 10 Tiere erhielten 100, 150, 200 mg/kg Cysteamin in 2%-iger Lösung intraperitoneal.

Von den mit 200 mg/kg behandelten Ratten starben 90% bereits am ersten Tag und nur 1 Tier (= 10%) überlebte. Von den mit 150 mg/kg Cysteamin behandelten Ratten überlebten 90% und von den mit 100 mg/kg Cysteamin behandelten Tieren 100%.

Auf Grund dieser Toxizitätsprüfungen wählten wir für den Hauptversuch Cysteamindosen von 100, 125 und 150 mg/kg in 2%-iger Lösung. Diese Cysteamindosen wurden jeweils 15 Minuten vor der nachfolgenden Endoxan-Applikation je 10 Ratten intraperitoneal appliziert. Die Endoxandosierung - einmalig verabfolgt - betrug in allen Versuchsgruppen 225 mg/kg und wurde in 4%-iger Lösung in die Schwanzvene der Versuchstiere injiziert. Zur Kontrolle wurden je 10 Tiere nur mit Cysteamin (150 mg/kg) und nur mit Endoxan (225 mg/kg) behandelt.

Besprechung der Versuchsergebnisse

Die erzielten Versuchsergebnisse sind in Abb. 2 kurvenmäßig wiedergegeben. Bei alleiniger Endoxanbehandlung starben 10 Versuchstiere innerhalb von 17 Tagen nach Behandlungsbeginn. Bei der Kombinationsbehandlung mit 100 mg/kg Cysteamin starben alle Versuchstiere innerhalb von 15 Tagen. In den Versuchsgruppen, in denen 125 bzw. 150 mg/kg Cysteamin vor der Endoxan-Applikation intraperitoneal injiziert wurden, überlebte jeweils ein Versuchstier (= 10%). Die restlichen 90% starben - mit Ausnahme eines Tieres, das erst am 25. Beobachtungstag ad exitum kam - innerhalb von 17 Tagen nach Versuchsbeginn.

Von den nur mit Cysteamin behandelten Kontrolltieren (150 mg/kg) starb 1 Tier am Tage der Injektion. Die restlichen 9 Tiere überlebten.

Bei unserer Versuchsanordnung war somit keine signifikante oder auffällige Beeinflussung der Toxizität von Endoxan durch vorangehende Cysteamin-Injektion in verschiedener Dosierung nachweisbar. Den von anderen Autoren festgestellten toxizitätsmindernden Effekt der Strahlenschutzsubstanz Cysteamin konnten wir für den zyklischen N-Lost-Phosphamidester Endoxan nicht bestätigen.

Dieses Versuchsergebnis steht somit im Gegensatz zu den inzwischen von Hastrup vorgelegten Resultaten, wird aber bestätigt durch die von Haas mittlerweile durchgeführten Untersuchungen über die Wirkung von β -Amino-äthylisothiuroniumchlorid-hydrochlorid auf die Toxizität von Endoxan. Es läßt den Schluß zu, daß die klinische Verträglichkeit von Endoxan durch zusätzliche Medikation von Strahlenschutzsubstanzen nicht verbessert werden kann.

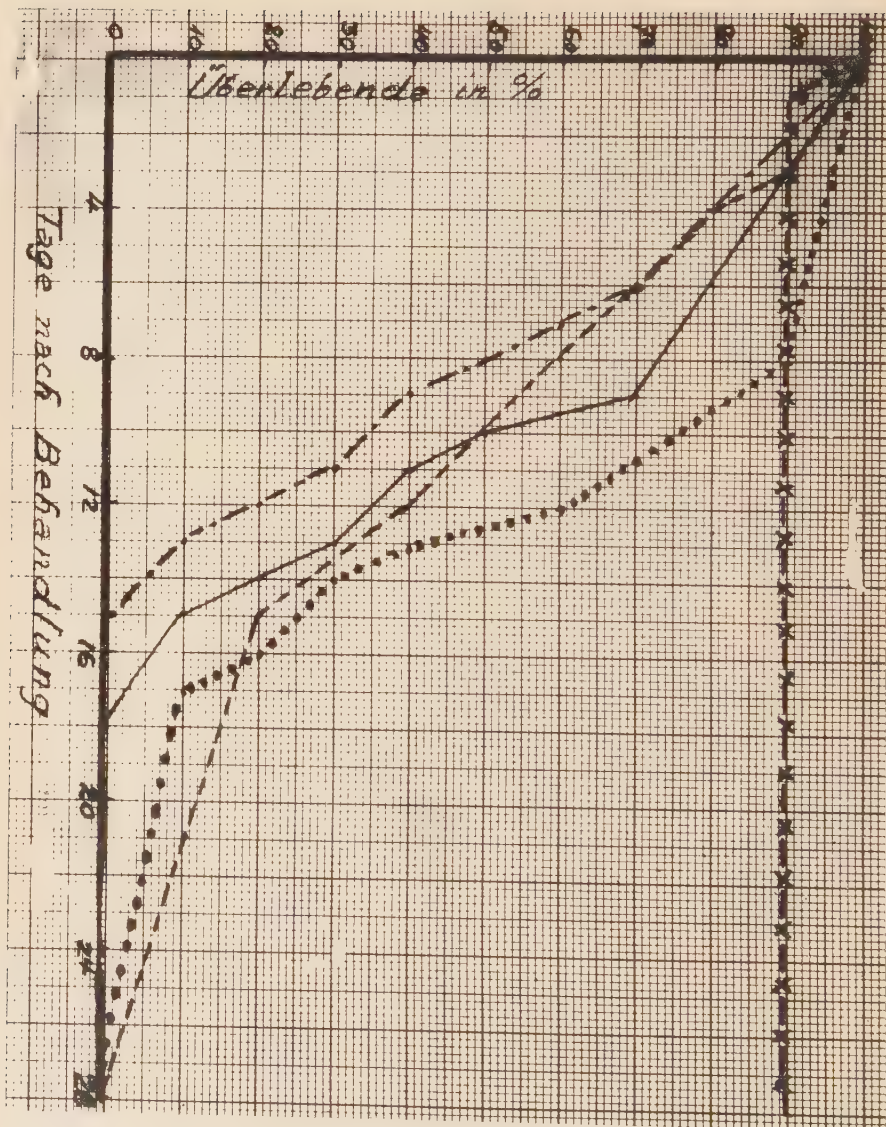


Abb. 2: Überlebensdauer nach kombinierter Cysteamin-Endoxan-Behandlung.

----- 150 mg/kg Cysteamin i.p. + 225 mg/kg Endoxan i.v.

.-.-.- 100 mg/kg Cysteamin i.p. + 225 mg/kg Endoxan i.v.

..... 125 mg/kg Cysteamin i.p. + 225 mg/kg Endoxan i.v.

— 225 mg/kg Endoxan i.v.

x-x-x- 150 mg/kg Cysteamin i.p.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird auf die zunehmende Bedeutung der Chemotherapie maligner Tumoren hingewiesen und ein kurzer Überblick über die zytostatischen Substanzen gegeben, von denen der zyklische N-Lost-Phosphamidester Endoxan inzwischen besonderes klinisches Interesse erlangt hat. Das in diesem Zytostatikum verwirklichte Prinzip "Transportform-Wirkform" hat eine vergleichsweise größere Selektivität und damit auch eine größere therapeutische Breite zur Folge. Trotzdem aber ist auch die Anwendung von Endoxan nicht frei von toxischen Allgemeinwirkungen, speziell auf das Knochenmark, und rechtfertigt deshalb den Versuch einer Toxizitätsminderung.

Die bisher vorliegenden tierexperimentellen Erfahrungen über den toxizitätsmindernden Effekt von Strahlenschutzsubstanzen auf den zytostatisch wirksamen Stickstofflost werden besprochen und anschließend eigene Versuche über den Einfluß von Cysteamin auf die Toxizität von Endoxan mitgeteilt.

Die Strahlenschutzsubstanz Cysteamin wurde in einer Dosierung von 100, 125 und 150 mg/kg jeweils vor der nachfolgenden intravenösen Applikation von 225 mg/kg Endoxan intraperitoneal injiziert und die Überlebenszeit der kombiniert behandelten Tiere mit einer Kontrollgruppe, die nur 225 mg/kg Endoxan erhielten, verglichen.

Bei dieser Versuchsanordnung wurde im Gegensatz zu den von Hastrup durchgeführten Untersuchungen kein signifikanter oder auffälliger Unterschied hinsichtlich der Überlebensdauer der kombiniert bzw. nur mit dem Zytostatikum behandelten Ratten festgestellt. Die von anderen Autoren gefundene Toxizitätsminderung des Cysteamins auf N-Lost konnte für den zyklischen N-Lost-Phosphamidester Endoxan nicht bestätigt werden.

E. LITERATUR

1. Arnold, H. und Bourseaux, F. : Angew. Chemie 70, 539 (1958).
2. Arnold, H., Bourseaux, F. und Brock, N. : Naturwissenschaften 45, 64 (1958).
3. Becker, W. und Haas, E. : Fortschr. Hals-Nasen-Ohrenhk. Bd. 6 (1960).
4. Baumann, E. : Medizinische Nr. 14, 659 (1959).
5. Brichta, G., Kühböck, J. und Reimer, E. E. : Wien. Z. inn. Med. 39, 306 (1958).
6. Brock, N. : Arzneimittel-Forschung 8, 1 (1958).
7. ders. : Strahlentherapie Sdbd. 41, 347 (1959).
8. ders. : Méd. et Hyg. 17, 480 (1959).
9. Druckrey, H. und Raabe, S. : Klin. Wschr. 30, 882 (1952).
10. Eckhardt, Sellei, Hartai : Münch. med. Wschr. 101, 2273 (1959).
11. Eldjarn, L. and Nygaard, O. : Arch. internat. physiol. 62, 476 (1954).
12. Eldjarn, L. and Pihl, A. : Progress in Radiobiology pp. 249-259. Oliver & Boyd, Edinburgh (1956).
13. Gross, R. : Medizinische Nr. 14, 650 (1959).
14. Gross, R. und Lambers, K. : Dtsch. med. Wschr. 83, 458 (1958).
15. Gross, R. und Wulf, G. : Strahlentherapie Sdbd. 41, 361 (1959).
16. Haas, E. : Strahlentherapie 110, 541 (1959).
17. ders. : Vortrag anl. d. Gemeinschaftstag. d. mitteldtsch. Hals-Nasen-Ohrenärzte, Leipzig 1959.
18. ders. : Z. Laryng. Rhinol. 39, 22 (1960).
19. Haas, E. und Lorenz, W. : Strahlentherapie (im Druck).
20. Hagen, U. und Blumenfeld, G. : Z. Naturforsch. 11b, 607 (1956).
21. Lemke, J., Stange, H.-H. und Rumphorst, K. : Landarzt 35, 724 (1959).
22. Obrecht, P. : Strahlentherapie Sdbd. 41, 358 (1959).
23. Peczenik, O. : Nature (Lond.) 172, 454 (1953).
24. Preziosi, P., Loscalzo, B., Reduzzi, R. and Marino, A. : Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 30, 1289 (1954).
25. Rall, D. P., Kelly, M. G., O'Gara, R. W., Bruce, J., Shnider and Zubrod, Ch. G. : Ref. : J. pharm. exper. Therap. 122, Nr. 1 (1958).
26. Ravdin, R. G., Coggins, P. R. and Eisman, S. H. : Proc. Am. Ass. Canc. Res. 3, 55 (1959).
27. Saitmacher, H. : Strahlentherapie 107, 94 (1958).
28. Salerno, P. and Friedell, H. L. : zit. n. Therkelsen, A. J. : Biochem. Pharmacol. : 1, 245 (1959).
29. Schmermund, H. G., Schubert, G. und Oberheuser, F. : Strahlentherapie Sdbd. 35, 180 (1956).
30. Schunk, J. : Naunyn-Schmiedeberg's Archiv exp. Path. u. Pharmak. 238, 364 (1960).

31. Schwenkenbecher, H.: Ther. Gegenw. 98, 285 (1959).
32. Therkelsen, A. J.: Acta radiol. 49, 49 (1958).
33. ders.: Biochem. Pharmacol. 1, 245 u. 258 (1959).
34. Weisberger, A. S., Heinle, R. W. and Levine, B.: J. Clin. Invest. 31, 217 (1952).
35. Wolf, V. u. Braun, W.: Arzneimittelforsch. 10, 304 (1960).

Nachtrag:

36. Haas, E.: Arzneimittelforsch. 11, 175 (1961).
37. ders.: Strahlentherapie 114, 468 (1961).
39. Hastrup, J.: Arzneimittelforsch. 11, 177 (1961).

LEBENS LAUF

Am 27. Dezember 1937 wurde ich, Georg Jack Diamantopoulos, als Sohn des Dr. Jack Georg Diamantopoulos, Chefarzt des Städt. Krankenhauses in Athen, und seiner Ehefrau Euphrosine, geb. Agioutanti in Athen (Griechenland) geboren.

Nach Durchlaufen der Volksschule in Athen (1942 - 1948) besuchte ich das Gymnasium in Athen. Dort bestand ich Ende 1954 die Abschlußprüfung.

Im Wintersemester 1954/55 begann ich mein Medizinstudium an der Universität München. Von dort wechselte ich im Wintersemester 1955/56 an die Universität Erlangen, die ich für 2 Semester besuchte.

Im Wintersemester 1956/57 setzte ich mein Studium an der Universität Mainz fort, wo ich am 6.3.1959 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Als Famulus war ich an der Medizinischen Universitätsklinik und an der Universitäts-Frauenklinik in Mainz sowie am Städt. Krankenhaus in Hannoversch-Münden tätig.

Zur Auslandsfamulatur war ich in Paris und meiner Heimat Griechenland.

Am 31.8.1962 bestand ich die ärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß für die ärztliche Prüfung der Universität Mainz.

